

2-Propanol/Methylenchlorid war das Präparat in jeder Beziehung identisch mit dem nach Abschnitt 7a) erhaltenen.

8. *cis-9-Oxo-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[3,3a,4-gh]chinolin-6a-propionsäure-methylester (5b)*. Eine Lösung von 10 g *trans-Methylester 4c* (Abschnitt 7b)) in 500 ml Dioxan und 500 ml Methanol versetzte man mit 10 ml Bortrifluorid-ätherat und kochte 15 Std. unter Rückfluss. Bei der Chromatographie des rohen Reaktionsproduktes an einer Kieselgelsäule wurde mit Chloroform + 2% Methanol zuerst etwas Ausgangsmaterial **4c** und hierauf der *cis*-Methylester **5b** eluiert, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. $C_{18}H_{20}N_2O_3$ (312,4).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 7. Mitteilung: *A. Ebnöther, P. Niklaus & R. Süess*, *Helv.* **52**, 629 (1969).
- [2] *F. C. Uhle*, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 761 (1949); *C. A. Grob & J. Voltz*, *Helv.* **33**, 1796 (1950).
- [3] *J. T. Edward & P. F. Morand*, *Canad. J. Chemistry* **38**, 1316 (1960); *D. Bertin & J. Pervonnet*, *Bull. Soc. chim. France* **1969**, 117.
- [4] *M. J. Korvet, P. A. Thio & S. I. Tan*, *J. org. Chemistry* **33**, 3637 (1968).
- [5] *J. Kalvoda*, *Diss. ETH Zürich, Prom.-Nr. 2553* (1956); *M. Julia, J.-C. Chottard & J.-J. Bas-selier*, *Bull. Soc. chim. France* **1966**, 3037.; *Z. Horii, T. Kurihara, S. Yamamoto & I. Nino-miya*, *Chem. pharmaceut. Bull.* **15**, 1641 (1967); *J.-J. Pépin, J. André-Louisfert & E. Bisagni*, *Bull. Soc. chim. France* **1970**, 3038.
- [6] *C. Johnson & F. Bovey*, *J. chem. Physics* **29**, 1012 (1958).
- [7] *E. Pretsch, H. Immer, C. Pascual, K. Schaffner & W. Simon*, *Helv.* **50**, 105 (1967); *J. A. Claisse & D. I. Davies*, *J. chem. Soc. [B]* **1967**, 679.
- [8] *W. Oppolzer & K. Keller*, *Tetrahedron Letters* **1970**, 1117.
- [9] *L. M. Jackman & S. Sternhell*, "Application of NMR. in Organic Chemistry", 2nd ed., S. 330, Pergamon Press, London 1969; *M. Barfield & B. Chakrabarti*, *Chem. Reviews* **69**, 776 (1969); *S. Sternhell*, *Quarterly Rev.* **23**, 236 (1969).
- [10] *D. J. Collins, J. J. Hobbs & S. Sternhell*, *Austral. J. Chemistry* **16**, 1030 (1963); *M. Fétizon, G. Moreau & B. Waegell*, *Bull. Soc. chim. France* **1967**, 1229.

213. Indolo[3, 3a, 4-gh]chinoline und 10a, 6a-Iminopropano-indolo- [3, 3a, 4-gh]chinoline

Stereospezifische Synthesen und Umlagerungen. Teil II¹⁾²⁾

9. Mitteilung über synthetische Indolverbindungen [1]

von **André P. Stoll, P. Niklaus** und **F. Troxler**

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, *Sandoz AG*, Basel

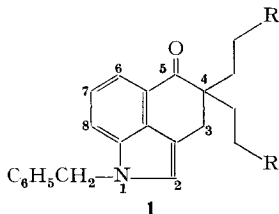
(7. VII. 71)

Summary. Alkaline hydrolysis of 1-benzyl-4,4-dicyanoethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-benzo-[*cd*]indole under controlled conditions leads to 4-benzyl-4,6,7,8-tetrahydro-10a,6a-iminopropano-indolo[3,3a,4-gh]quinoline-9(10*H*),12-dione (**2a**), the first representative of such a ring system. Alkylation of this di-lactam affords the N-monoalkyl (**2b**), the N,N'-dialkyl (**3**), and the N,O-dialkyl (**4**) derivatives according to the conditions employed. Treatment of compounds such as **2** with sodium in liquid ammonia results in the opening of one of the lactam rings by a stereo-electronically controlled reductive cleavage of the benzylamine bond; subsequent protonation

¹⁾ Teil 1 siehe Ref. [1].

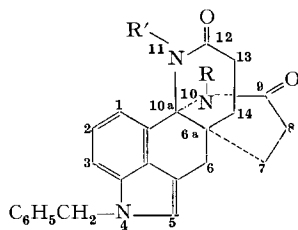
²⁾ Alle NMR.-Spektren sind auf einem 60-MHz-Kernresonanz-Spektrometer aufgenommen. Bezugssignal: $\delta = 0$: Tetramethylsilan.

Schema 1



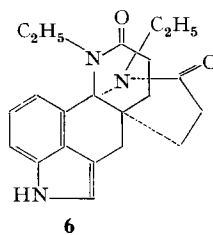
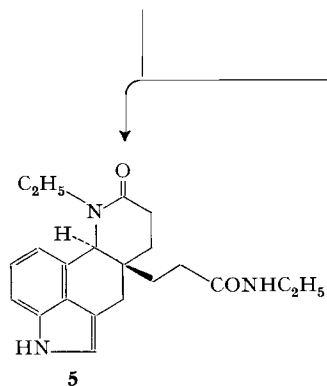
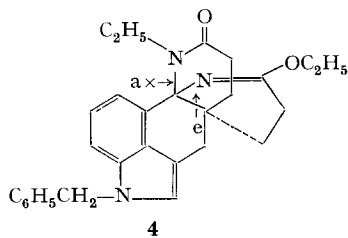
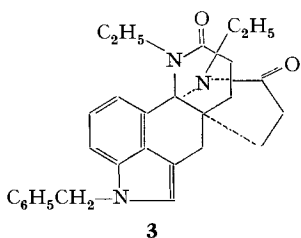
a) R = CN b) R = COOH

↓
1a



a) R = R' = H b) R = H, R' = CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂

↓
2a



proceeds stereospecifically to give *trans*-octahydroindolo[3,3a,4-*gh*]quinolines (*viz.* **5**). The NMR. spectra and the mechanism of the reductive ring opening are discussed.

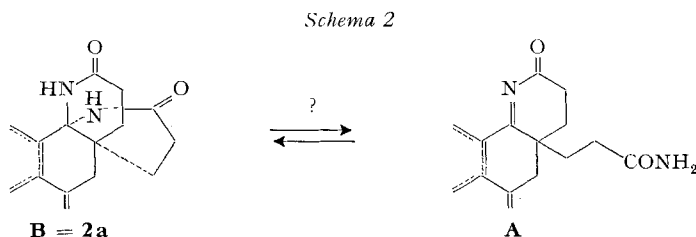
In der vorangehenden Mitteilung [1] haben wir über reduktive Ringschlüsse von **1a** und **1b** zu Indolo[3,3a,4-*gh*]chinolinen berichtet. Im vorliegenden 2. Teil dieser Arbeiten wird eine zum überbrückten pentacyclischen Dilactam **2a** führende Cyclisierung und die stereospezifische Ringöffnung von Verbindungen dieses Typs diskutiert. Die wichtigsten Reaktionen dieser Arbeit sind im Schema 1 zusammengefasst.

1. Cyclisierung von 1a zu 2a. – Bei der alkalischen Verseifung von **1a** unter kontrollierten, im experimentellen Teil beschriebenen Bedingungen scheidet sich nach einiger Zeit ein Kristallisat **A** ab, das beim Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äthanol quantitativ ein Produkt **B** liefert. Dessen Eigenschaften sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. *Eigenschaften von B* (Struktur **2a**)

Bruttoformel (MG.)	$C_{24}H_{23}N_3O_2$ (385,5)
Smp.	262–263°
IR.-Spektrum, in Nujol	2 Carbonyl-Banden: 1675 und 1650 cm^{-1}
in $CHCl_3/CH_3OH$	1 breite Bande: 1690–1630 cm^{-1}
UV.-Spektrum, in CH_3OH	λ_{max} : 295 nm ($\log \epsilon = 3,86$)
NMR.-Spektrum, in $(CD_3)_2NCDO$	1 NH-Signal bei $\delta = 7,9$ ppm (2 H)

Aus den Daten der Tabelle 1 und dem Verlauf der in den Abschnitten 2 und 3 zu besprechenden Alkylierungs- und Ringöffnungs-Reaktionen folgt für das Produkt **B** eindeutig Struktur **2a**. **A** unterscheidet sich von **B** nur im Festzustand (Smp., IR.-Spektrum in Nujol); in Lösung (UV.-Spektrum, IR.-Spektrum in $CHCl_3/CH_3OH$, dünnschichtchromatographisches Verhalten) ist es von **B** nicht zu unterscheiden. Wir neigen zur Annahme, dass es sich bei **A** und **B** um polymorphe Kristall-Modifikationen der Verbindung **2a** handelt, können aber trotz zahlreicher Untersuchungen die Möglichkeit von Amid-Iminol- oder Ring-Ketten-Tautomerie nach Schema 2 nicht ausschliessen.



Die beiden Lactamringe in **2a** unterscheiden sich durch ihre räumliche Lage: in bezug auf Ring C steht die eine Benzylaminbindung quasi-axial, die andere quasi-äquatorial (vgl. Figur S. 1999, Formel A). Bei Raumtemperatur oszillieren jedoch die beiden Gruppen so schnell zwischen axialer und äquatorialer Lage, dass man im NMR.-Spektrum nur 1 NH-Signal (2 Protonen) beobachtet (statistische Symmetrie). Bei genügender Verlangsamung der Oszillation durch Abkühlen auf -60° lässt sich jedoch die sterische Nichtäquivalenz der beiden Lactamringe durch das Auftreten von 2 getrennten NH-Signalen bei $\delta = 9,3$ und $8,15$ (Dimethylformamid) nachweisen.

2. Äthylierung von 2a. – Sie liefert nebeneinander die zwei Diäthyl-Derivate **3** und **4**, deren Eigenschaften in Tabelle 2 zusammengestellt sind.

Tabelle 2. *Eigenschaften von 3 und 4*

	3	4
Bruttoformel (MG.)	C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₂ (441,6)	C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₂ (441,6)
Smp.	177–179°	161–162°
IR.-Spektrum, in Nujol	1638 cm ⁻¹	1669 + 1630 cm ⁻¹
in CH ₂ Cl ₂	1640 cm ⁻¹	1670 + 1620 cm ⁻¹
UV.-Spektrum (CH ₃ OH)	300 nm (log ε = 3,90)	298 nm (log ε = 3,92)
NMR.-Spektrum ((CD ₃) ₂ SO) (δ)		
CH ₂ –CH ₃	0,22 + 1,25 ppm	0,48 + 1,31 ppm
CH ₂ –CH ₃	2,8 3,8 3,2 4,2	3,6 4,3
Löslichkeit in verdünnter Salzsäure	unlöslich	löslich

Die Strukturzuordnungen von **3** und **4** folgen zwingend aus dem Verlauf der in den Schemata 1 und 3 skizzierten Reaktionen und stehen in Einklang mit den Daten der Tabelle 2.

Die Modellbetrachtung zeigt in **3** zwei sterisch ungünstige Wechselwirkungen: a) zwischen den beiden Äthylgruppen, was sich im NMR.-Spektrum durch Nicht-äquivalenz der geminalen CH₂-Protonen ausdrückt: b) zwischen dem quasi-äquatorialen N-Äthyl und dem *o*-ständigen aromatischen H (vgl. Figur 1, Formel A [R = C₂H₅]).

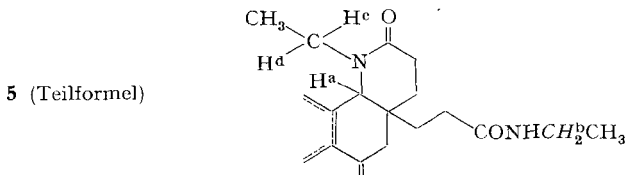
Diese sterische Kompression dürfte dafür verantwortlich sein, dass bei der Äthylierung der äquatorialen Lactamgruppe von **2a** der Äthylrest teilweise an den Sauerstoff ausweicht unter Bildung von **4**, einer Verbindung mit minimaler sterischer Hinderung (freie Rotation der Äthylgruppen, Äquivalenz der geminalen CH₂-Protonen im NMR.), und dass bei der Alkylierung von **2a** mit Dimethylaminopropylchlorid nur ein *Mono*alkylierungsprodukt **2b** gefasst werden konnte.

Die Interpretation (Abschnitt 5) der anschliessend besprochenen stereo-elektronisch gesteuerten Ringöffnungen steht im Einklang mit der Annahme einer quasi-axialen N-Äthylgruppe und einer quasi-äquatorialen Iminoäther-Gruppe in **4** sowie einer quasi-axialen N-Dimethylaminopropyl-Gruppe in **2b**.

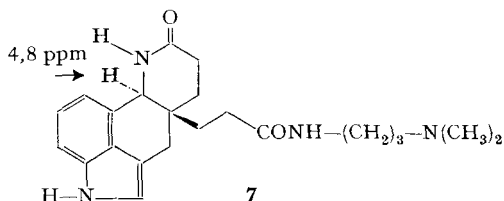
Tabelle 3. *Eigenschaften von 5 und 6*

	5	6
Bruttoformel (MG.)	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₂ (353,5)	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₂ (351,5)
Smp.	245–246°	306° (Zers.)
IR.-Spektrum in Nujol	1648 + 1616 cm ⁻¹	1641 + 1627 cm ⁻¹
UV.-Spektrum (CH ₃ OH)		287 nm (log ε = 3,85)
NMR.-Spektrum ((CD ₃) ₂ SO) (δ)		
H ^a	4,55 ppm	–
CH ₂ CH ₃	3,1 (1 H ^c + 2 H ^b) ppm	3–4 ppm
	4,2 (1 H ^d) ppm	

3. Reduktion von Verbindungen der allg. Formel 2 mit Natrium in flüssigem Ammoniak. – Zwecks reduktiver Entfernung der Benzylgruppe nach *Julia* [2] behandelten wir **3** mit Natrium in flüssigem Ammoniak und fanden neben dem erwarteten **6** eine zweite Verbindung, bei der es sich nach den Daten der Tabelle 3 um das Ringöffnungsprodukt **5** handeln muss.

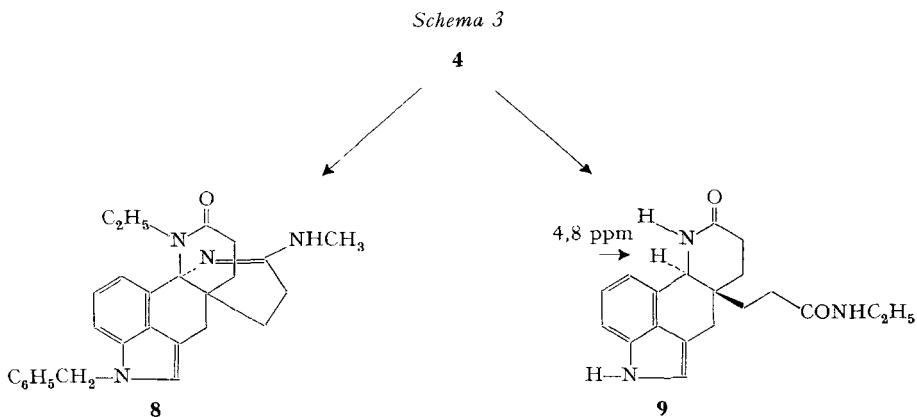


Durch die Bildung von **5** ist die Struktur **3** als N, N'-Diäthyl-Verbindung gesichert. Ganz analog verlaufen die reduktiven Ringöffnungen von **2a** und **2b**; letztere führt unter Öffnung des quasi-axialen, N-alkylierten Lactamrings zu **7**.



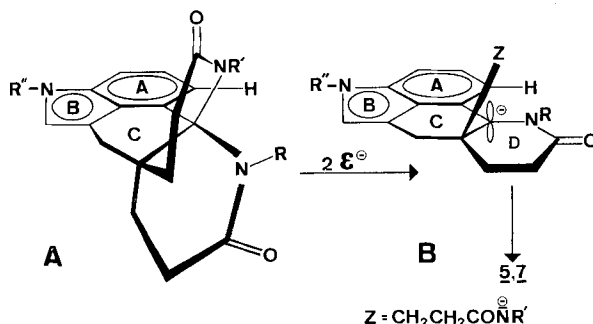
Durch das NMR.-Signal des angularen Protons bei 4,8 ppm geben sich die Ringöffnungsprodukte von **2a** und **2b** als *trans*-verknüpft zu erkennen (vgl. Tabelle 1 der vorangehenden Mitt. [1]). Das entsprechende NMR.-Signal von **5** bei 4,55 ppm erlaubt hingegen keine so eindeutige Zuordnung. Aus Analogie glauben wir aber, auch **5** als *trans*-Verbindung formulieren zu dürfen. Die Verschiebung des fraglichen NMR.-Signals zu höherem Feld kann analog der Argumentation in Abschnitt 5 der vorangehenden Mitteilung [1] durch Proximitätseffekt der N-Äthylgruppe erklärt werden.

4. Transformationen von 4. – Reaktionen, welche Struktur **4** sicherstellen, sind im Schema 3 skizziert.



4 wird mit Methylamin in ein Amidin **8** übergeführt, während durch Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak stereospezifisch das Ringöffnungsprodukt **9** gebildet wird. Dabei wird die eine, an den Sauerstoff gebundene Äthylgruppe hydrolytisch eliminiert, wodurch die Struktur **4** als O,N-Diäthyl-Verbindung gesichert ist. Das NMR.-Signal des angulären Protons bei $\delta = 4,8$ ppm kennzeichnet **9** als *trans*-verknüpfte Verbindung; diese Stereochemie von **9** folgt ausserdem daraus, dass **4c** der vorangehenden Mitteilung [1], dem wir *trans*-Verknüpfung zuordnen konnten, mittels Äthylamin in **9** übergeführt wird.

5. Mechanismus der stereospezifischen Ringöffnungen. – Die Bildung der Verbindungen **5**, **7** und **9** steht in Einklang mit einer stereo-elektronischen Kontrolle der Ringöffnung (vgl. Figur):



Nach Aufnahme eines Elektrons durch das aromatische System löst sich die axiale C-N-Bindung, d. h. diejenige, die die Bildung eines Anions **B** mit maximal delokaliserbarer Ladung erlaubt³⁾. Die Stereospezifität der anschliessenden Protonierung von **B** von der Unterseite her unter Bildung *trans*-verknüpfter Endprodukte beruht auf zwei Faktoren: auf geringerer sterischer Hinderung dieses Angriffs und auf der coplanaren Anordnung der Ringe CD im Anion **B**, wodurch die sterische Anordnung der *trans*-verknüpften Endprodukte bereits vorgebildet ist.

Experimenteller Teil

1. 4-Benzyl-4,6,7,8-tetrahydro-10a,6a-iminopropano-indolo[3,3a,4-gh]chinolin-9(10H),12-dion (**2a**). Eine Lösung von 18,3 g Dinitril **1a** [1] und 6,5 g KOH in 200 ml Äthanol und 1 ml H₂O kochte man 5 Std. unter Rückfluss. Dabei schieden sich 7,2 g eines Kristallisats **A** vom Smp. 232–233° ab. IR.-Spektrum: in Nujol: breite Bande bei 1625–1635 cm⁻¹; in CHCl₃/CH₃OH: breite Bande bei 1630–1690 cm⁻¹. UV.-Spektrum: λ_{max} : 296 nm (log $\epsilon = 3,78$) (Methanol). Beim Umkristallisieren aus Äthanol/Methylenchlorid ging **A** in ein Sekundärprodukt **B** der Struktur **2a** über, das bei 262–263° schmolz. IR.-Spektrum und UV.-Spektrum siehe Tabelle 1. C₂₄H₂₃N₃O₂ (385,4). Verdünnte man die äthanolische Mutterlauge von **A** mit dem gleichen Volumen Wasser, dampfte den Alkohol ab und säuerte an, so liessen sich weitere 4,2 g **2a** gewinnen. Totalausbeute: 57%.

2. 10,11-Diäthyl-4-benzyl-4,6,7,8-tetrahydro-10a,6a-iminopropano-indolo[3,3a,4-gh]chinolin-9(10H),12-dion (**3**) und 9-Äthoxy-11-äthyl-4-benzyl-4,6,7,8-tetrahydro-10a,6a-iminopropano-indolo[3,3a,4-gh]chinolin-12-on (**4**). Eine Suspension von 3,85 g **2a** in 50 ml 50°-warmem Dimethyl-

³⁾ Zur stereo-elektronischen Kontrolle von Reduktionen mit Alkalimetall in flüssigem Ammoniak siehe auch [3].

formamid versetzte man mit 0,8 g 78-proz. NaH und nach einer Stunde mit 2,5 ml Äthyljodid. Man rührte eine weitere Stunde bei 50°, verdampfte das Lösungsmittel und schüttelte den Rückstand zwischen Wasser und Methylenchlorid aus. Das aus der organischen Phase gewonnene Rohprodukt lieferte beim Kristallisieren aus Essigester/Äther 1,73 g **3**. Durch Chromatographie der Mutterlauge an Kieselgel wurden mit Toluol/Essigester 1:1 0,9 g **4** und hierauf mit reinem Essigester weitere 0,47 g **3** eluiert. Eigenschaften von **3** und **4** siehe Tabelle 2.

3. *10,11-Diäthyl-4,6,7,8-tetrahydro-10a,6a-iminopropano-indolo[3,3a,4-gh]chinolin-9(10H),12-dion* (**6**) und *trans-10-Äthyl-9-oxo-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[3,3a,4-gh]chinolin-6a-(propionsäureäthylamid)* (**5**). Eine Lösung von 15,5 g **3** in 300 ml flüssigem Ammoniak versetzte man mit soviel (4,0 g) Natrium, bis die Lösung blau blieb. Bei der Chromatographie des rohen Reaktionsgemisches an einer Kieselgelsäule wurden mit Chloroform + 5% Methanol zuerst 40% **6** und dann mit dem gleichen Elutionsmittel 19% **5** ins Filtrat gewaschen. Eigenschaften von **5** und **6** siehe Tabelle 3.

4. *11-Äthyl-4-benzyl-9-methylamino-4,6,7,8-tetrahydro-10a,6a-iminopropano-indolo[3,3a,4-gh]chinolin-12-on* (**8**). Eine Lösung von 1,1 g **4** in 25 ml 2-Propanol wurde mit 1,2 ml 2*N* Salzsäure in wasserfreiem 2-Propanol und 15 ml Methylamin 15 Std. im Autoklaven auf 100° erwärmt. Nach dem Eindampfen lieferte Kristallisation des Rückstandes aus 2-Propanol/Petroläther 0,55 g *Hydrochlorid* von **8**, Smp. 177–180°. IR.-Spektrum in Nujol: breite Bande bei 1644–1660 cm⁻¹. Charakteristische Signale des NMR.-Spektrums der Base (CDCl₃): 4,25 δ (NH, breit), 3,6 δ (–CH₂–CH₃, breites *m*), 2,7 δ (N–CH₃, *s*), 0,5 δ (CH₂CH₃, *t*). C₂₇H₃₀N₄O (426,5).

5. *trans-9-Oxo-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[3,3a,4-gh]chinolin-6a-(propionsäureäthylamid)* (**9**). Man versetzte eine Lösung von 3,85 g **4** in 60 ml flüssigem Ammoniak und 30 ml absolutem Äther mit 1,15 g Natrium und verdampfte das Ammoniak nach 2 Std. Den Rückstand schüttelte man zwischen Chloroform und Salzsäure aus und chromatographierte das aus der organischen Phase gewonnene Rohprodukt an einer Kieselgelsäule. **9** wurde mit Chloroform + 10–15% Methanol ins Filtrat gewaschen. Smp. 229–231°. IR.-Spektrum in Nujol: 3275 cm⁻¹ (NH), 1642 cm⁻¹ (CO). C₁₉H₂₃N₃O₂ (325,4).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 8. Mitteilung: *André P. Stoll, P. Niklaus & F. Troxler*, *Helv.* 54, 1988 (1971).
 [2] *M. Julia, P. Manoury & J. Igolen*, *C.r. hebdom. Séances Acad. Sci.* 257, 394 (1960); *M. Julia & P. Manoury*, *Bull. Soc. chim. France* 1965, 1411.
 [3] *G. Stork & S. D. Darling*, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 1512 (1960); 86, 1761 (1964).

214. Rates of Chromium(VI)-Oxidation of Benzocyclenols

by Paul Müller

Département de Chimie Organique de l'Université, 30, Quai de l'Ecole de Médecine,
1211 Genève 4

(12. VII. 71)

Summary. The oxidation rate of benzocyclobutenol (**6**) and of the homologous alcohols up to 1-benzocyclo-octenol (**7**) with chromium(VI) has been determined in 90% acetic acid. The rate profile for the oxidation reaction is similar to that obtained for the solvolysis of the corresponding chlorides, and clearly shows a low reactivity for the benzocyclobutenyl skeleton, for reactions in which the hybridization changes from *sp*³ to *sp*². On the other hand, semicarbazone formation occurs faster with benzocyclobutenone (**6a**) than with the homologous ketones. The implication of these results for the oxidation mechanism is discussed.

In a previous communication [1] the rate of oxidation of 4,6-dimethylbenzocyclobutenol (**1**) with chromium(VI) was reported to be lower than that for 1-indanol